



A avaliação da eficácia da ciproeptadina como estimulante do apetite em pacientes com Fibrose Cística

Larissa da Rosa Feix¹, Renato Tetelbom Stein¹ (Orientador), Matias Epifanio¹ (Co - orientador)

¹*Faculdade de Medicina, PUCRS, Pós Graduação em Pediatria e Saúde da Criança.*

Introdução

A fibrose cística é uma doença letal, hereditária, autossômica recessiva mais comum na raça branca. Acomete 1:2000 a 1:5000 caucasianos (Francini et al, 1968; Gaspar et al, 2002; Mattox 2005). A morte dos pacientes ocorre pela progressão da doença pulmonar. (Francini et al, 1968; Gaspar et al, 2002).

O gene da fibrose cística está localizado no cromossomo 7 e codifica uma proteína de 1480 aminoácidos, que funciona como um canal de cloro na membrana apical de várias células epiteliais, sendo chamada de regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (RTFC). Mais de 1500 mutações do gene já foram descritas, sendo a mutação mais frequente a $\Delta F508$ (Kaplowitz, 1987).

A doença é multissistêmica, sendo o pâncreas e os pulmões os órgãos mais afetados (Jackson, 2003). É caracterizada pelo acúmulo de secreção espessa e purulenta nos ductos dos órgãos afetados, podendo causar obstruções nos mesmos, infecções respiratórias recorrentes, perda progressiva da função pulmonar, elevação na concentração de sódio e cloro no suor, insuficiência pancreática e desnutrição (Efrati et al, 2006; Francini et al, 1968).

A insuficiência pancreática exócrina pode manifestar-se logo ao nascimento com íleo meconial (15% das crianças). O déficit de enzimas pancreáticas leva à má absorção de

gorduras e proteínas. Manifestações clínicas mais comuns são esteatorréia, dificuldade de ganho ponderal, carência de vitaminas lipossolúveis e distensão abdominal (Homncik, 2004).

Como conseqüência da inflamação, há um aumento no metabolismo basal, portanto, pacientes com fibrose cística têm um requerimento nutricional entre 120 e 150% do recomendado para idade (Recommended Dietary Allowances - RDA) (Francini et al, 1968; Konstandi, 1996).

A desnutrição e o déficit de crescimento ocorrem devido à dificuldade dos pacientes em ingerirem as calorias e proteínas necessárias para suprir os elevados requerimentos nutricionais, anorexia, elevação do metabolismo devido às inflamações pulmonares crônicas e infecções, má absorção causada pela insuficiência pancreática, alteração na circulação enteroepática de sais biliares e pela antibioticoterapia (Efrati, 2006; Gaspar, 2002; Homnick, 2004).

Para promover uma ingestão calórico-protéica adequada aos pacientes, muitos métodos são utilizados, dentre eles, a oferta de suplementos orais, preparações com densidade calórica elevada, fracionamento entre seis a oito refeições ao dia, além da suplementação enteral via sonda ou gastrostomia (Francini et al, 1968; Gaspar, 2002; Homnick, 2004).

Estimulantes do apetite podem ser utilizados com o objetivo de recuperar o apetite e melhorar o estado nutricional. Estudos utilizando ciproeptadina, acetato de megestrol, esteróides, hormônio do crescimento já foram publicados na estimulação do apetite de pacientes com câncer e insuficiência renal crônica (Homncik, 2005; Jackson, 2003; Kaplowitz, 1987; Kardinal, 1990; Maróstica, 2005; Motta, 1969; Nasr, 2008).

A ciproeptadina é um anti-histamínico de primeira geração, derivado da piperidina, antagonista da serotonina e da histamina. Está indicado nos tratamentos sintomáticos de rinite alérgica, conjuntivite alérgica, reações cutâneas alérgicas, rinorréia e urticária. Tem como efeito secundário propriedades estimulantes do apetite (Beccari et al, 1969).

Justificativa:

Sabendo-se que a desnutrição é fator que piora o prognóstico da fibrose cística e que tem o baixo consumo alimentar como um dos fatores causais, faz-se necessário promover uma ingestão alimentar satisfatória.

Estimulantes do apetite podem contribuir no tratamento da desnutrição, uma vez que preservado o apetite, o paciente pode ter um ingestão alimentar adequada, otimizando o que lhe foi ofertado (Kardinal et al, 1990). Entretanto, estimulantes do apetite foram pouco estudados em pacientes com fibrose cística (Beccari, 1969).

Este trabalho justifica-se pela necessidade de avaliar se a ciproeptadina pode ser um estimulante do apetite eficaz e seguro, capaz de promover o ganho ponderal dos pacientes com Fibrose Cística, uma vez que essa droga foi pouco utilizada para esta indicação. Se comprovado o benefício, como demonstrado em dois estudos, poderia ser de extrema utilidade no manejo nutricional desses pacientes, e indiretamente na morbimortalidade, qualidade de vida e sobrevida.

Objetivo geral:

Avaliar a eficácia da ciproeptadina com estimulante do apetite em pacientes com fibrose cística.

Objetivos específicos:

1. Comparar o consumo alimentar e o estado nutricional de pacientes com fibrose cística antes e depois da intervenção, nos grupos intervenção e controle;
2. Correlacionar consumo alimentar com estado nutricional;

3. Comparar função pulmonar com estado nutricional;

Amostra:

Pacientes com fibrose cística entre 5 e 21 anos do ambulatório de fibrose cística da pneumologia pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

3. Comparar função pulmonar com estado nutricional;

Metodologia

O estudo será do tipo ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo.

Pacientes serão randomizados em dois grupos, um receberá ciproptadina e o outro receberá placebo por um período de 12 semanas.

O grupo da ciproptadina receberá na primeira semana 2mg 3x/dia, para avaliar possíveis efeitos colaterais indesejáveis como sedação e sonolência, presentes normalmente até três ou quatro dias após o início do tratamento, e nas semanas seguintes receberá 4mg 3x/dia.

No início do estudo e no final, serão avaliados dados clínicos, de consumo alimentar e antropométricos.

Espirometria será realizada no início e no final do estudo, escore de Shwachman será realizado no final do estudo.

Dados clínicos incluem questionário de condição clínica, exames laboratoriais, utilização de medicamentos.

Dados antropométricos: peso, altura, circunferência muscular do braço e prega cutânea do tríceps.

O peso será aferido sem sapatos e com o mínimo de roupas em uma balança antropométrica do tipo plataforma e a estatura em um estadiômetro acoplado à balança, com a posição da cabeça ajustada ao plano de Frankfurt. A circunferência do braço (CB) será medida no ponto médio do braço direito, relaxado, entre o ponto acromial da escápula e o olecrano da ulna. A dobra cutânea do tríceps (DCT) será aferida com adipômetro na face posterior do ponto médio do braço direito (mm), por três vezes, sendo considerado o valor médio entre as três médias.

O referencial populacional para a avaliação nutricional será o gráfico do *National Center for Health Statistics*, (2000) e por escore Z.

A randomização será feita pela farmacêutica, que dividirá os pacientes em blocos para receber CH ou placebo utilizando para tal o Software Pepi - Statistical Suíte & StatCalc.

Avaliação do consumo alimentar será realizada pelo questionário de frequência alimentar no início e no final do estudo.

Critérios de inclusão:

*pacientes com idade entre 5 e 21 anos;

*habilitadas a fazer espirometria;

*relação peso/idade < 100%.

Critérios de exclusão: pacientes com intolerância a anti-histamínicos, pacientes em uso de drogas sedativas ou narcóticas, pacientes que receberam estimulantes do apetite ou corticóides por 30 dias antes do estudo, inabilidade para fazer espirometria.

Resultados, Discussão e Conclusão (Não foram feitos, pois a coleta ainda não acabou).

Referências

1. Beccari A., Rondinini B.. Sperimentazione, su 40 bambini, della ciproeptadina come stimolante dell'appetito. **Minerva Pediátrica** (1969), pp. 334-345.

2. Efrati O, ET AL. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition** Vol. 42 N°2 (2006), Feb, pp. 222-228.
3. Francini F., Santana J. G., Kitrosen J. La ciproheptadina, un antiistaminico e antiserotoninico con azione s 3 peso corporeo: rapporto preliminare. **Minerva Médica** (1968), pp. 3079-3082
4. Gaspar, MC. Et al. Resultado de intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Jornal de Pediatria** Vol. 78 N°2 (2002), pp. 161-170.
5. Homnick D., Homnick B., Marks J, Bonnema S, Reeves A., Pimentel R. Cyproheptadine Is an Effective Appetite Stimulant in Cystic Fibrosis. **Pediatric Pulmonology** (2004) Vol. 38 N°2, pp. 129-134.
6. Homnick D., Marks J, Hare K., Bonnema S. Long-term trial of Cyproheptadine as an Appetite Stimulant in Cystic Fibrosis. **Pediatric Pulmonology**. (2005) Vol 40 pp.251-256.
7. Jackson R. Pencharz PB. Cystic Fibrosis. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology** (2003) Vol. 17 pp.213-235.
8. Kaplowitz PB. Enhancement of linear growth and weight gain by cyproheptadine in children with hypopituitarism receiving growth hormone therapy. **Journal of Pediatrics** (1987) Jan; Vol.110 N°1, pp. 140-143.
9. Kardinal CG et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. **Cancer** (1990) Jun; Vol. 65 N°12, pp. 2657-2662
10. Konstandi M. Effect of cyproheptadine hydrochloride on ingestive behaviors. **Pharmacological Research** (1996) Jan; Vol.33 N°1, pp.35-40

11. Maróstica PCJ. Fibrose cística: aspectos gerais e conhecimento atual. In: Ferreira JP, editor. **Pediatria: diagnóstico e tratamento**. Porto Alegre: Artmed, 2005.
12. Mattox T.W. Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. **Nutrition in Clinical Practice** (2005) Aug; Vol. 20 N°4, pp.400-410.
13. Motta W, Panzetti G. Sull'attività antianoresica ed eutrofica della ciproptadina *) nei bambini. **Minerva Médica** (1969) pp. 2254-2258.
14. Nasr SZ, Drury D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmology** (2008) Mar; Vol. 43 N°3 pp.209-219.